



①⑨ **BUNDESREPUBLIK**
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 14 104 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 195 14 104.0
㉔ Anmeldetag: 13. 4. 95
㉕ Offenlegungstag: 28. 11. 96

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 L 33/00
A 61 L 29/00
A 61 L 17/00
A 61 F 2/00
A 61 F 2/06
A 61 M 1/32
A 61 M 5/14
A 61 M 25/10
A 61 M 29/00
A 61 K 45/08
A 61 K 38/05
A 61 K 31/18

DE 195 14 104 A 1

⑦① Anmelder:
Behringwerke AG, 35041 Marburg, DE

⑦④ Vertreter:
Haft, von Puttkamer, Berngruber, Czybulka, 81669
München

⑦② Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 43 34 272 A1
EP 05 62 612 A1
WO 94 21 308 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Beschichtung für in den Blutstrom oder in das Gewebe des menschlichen Körpers einbringbares Biomaterial

⑤⑦ Die Beschichtung besteht aus einer Zusammensetzung, deren Komponenten in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform, löslich sind. Im einzelnen sind dieses ein Arzneistoffträger, wie Poly-D,L-Laktid, Inhibitoren gegen Serinproteasen, vorzugsweise Thrombininhibitoren und Prostaglandine bzw. Prostazykline oder Derivate hiervon. Mit einer derartigen Beschichtung wird überzogenes Biomaterial im Gewebe bzw. im Blutstrom kontinuierlich langsam abgebaut und die Bildung von Thrombosen verhindert.

DE 195 14 104 A 1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf eine Beschichtung für in den Blutstrom oder in das Gewebe des menschlichen Körpers einbringbares Biomaterial. Mit diesem Ausdruck werden z. B. Infusionskatheter, Herzkatheter, Ballonkatheter, Elektroden, Nahtmaterial für Gefäßanastomosen, Oxygenatoren, Gefäßprothesen oder Stützkörper für Gefäße, sogenannte Stents, etc. bezeichnet, die kurzfristig aber auch längerfristig unmittelbar in Arterien und Venen sowie in Körpergewebe verbracht werden oder mit Blut in Kontakt kommen. Die Gefährdungen der Patienten, z. B. durch Thrombosenbildung und Entzündungen, sind bekannt und hinsichtlich Therapieerfolg mit dem Schweregrad der Erkrankung abzuwägen.

Es ist aus der EP-A1-0578998 bekannt, derartiges Biomaterial mit einer Umkleidung aus einem biologisch abbaubaren Material, z. B. Poly-D,L-Laktid auszubilden, wobei dann in dieses biologisch abbaubare Material noch Medikamente eingearbeitet sind, die beim Abbau des Biomaterials im implantierten Zustand nach und nach mit vorzugsweise gleichbleibender Rate an den Patienten abgegeben werden. Als Medikament wird z. B. Heparin erwähnt, das, in dispergierter Form eingearbeitet, dahin gezielt in den Blutkreislauf gelangt und als Katalysator plasmaständiger Inhibitoren wie Antithrombin III bzw. Heparin-Cofaktor II deren Wirkung beschleunigt.

Es ist ferner in den deutschen Patentanmeldung P 43 34 272.8 sowie P 44 35 652.8 vorgeschlagen worden, Biomaterial mit einem biologisch abbaubaren Material zu beschichten, wobei die Beschichtung sehr dünn mit Schichtdicken kleiner als 100 Mikrometer ist, so daß bei dem Biomaterial lediglich die Primärstruktur bedeckt wird. Ist z. B. die Primärstruktur eine Netzstruktur, wie dieses bei den genannten Gefäßprothesen oder Stents der Fall ist, so werden lediglich die einzelnen Stränge der Prothese beschichtet; es wird in keinem Fall die Prothese mit einer vollständigen Hülle umgeben. Bei einer solchen lackartigen Beschichtung hat sich gezeigt, daß durch den langsamen biologischen Mikroabbau des Beschichtungsmaterials bereits ein antithrombogener Effekt erzielt wird. Als Beschichtungsmaterial werden hierbei biodegradierbare synthetische Polymere, wie Polyglykole und Polylaktide sowie entsprechende Mischpolymerisate oder Mischungen etc. verwendet, die in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform gelöst sind, welches nach Auftragen auf das Biomaterial verdampft.

In diesen Patentanmeldungen ist auch vorgeschlagen, in das Beschichtungsmaterial Arzneistoffe einzuarbeiten, wobei als Arzneistoffe sowohl die Blutgerinnung hemmende als auch entzündungshemmende Arzneistoffe verwendet werden. Auch das Einarbeiten von Antibiotika ist möglich. Im Gegensatz zu dem vorerwähnten Verfahren sollen diese Arzneistoffe jedoch nicht in hohem Maße in den Blutstrom gegeben werden, sondern im wesentlichen lokal wirken.

In Versuchen hat sich herausgestellt, daß mit einer solchen lackartigen Beschichtung, ggf. in Kombination mit eingearbeiteten Arzneistoffen die Ausbildung von Thromben im weiten Umfang verhindert werden kann, so daß die ansonsten immer zu befürchtenden Operationsrisiken stark reduziert werden können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Beschichtungsmaterial anzugeben, bei dem die vorteilhaften Wirkungen weiter gesteigert werden können.

Diese Aufgabe ist gemäß der Erfindung durch die Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst.

Demnach wird zumindest ein Inhibitor gegen Serinproteasen verwendet, der ebenso wie der Arzneistoffträger selbst, in dem zur Präparation des Beschichtungsmaterials notwendigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform, selbst lösbar ist. Hiermit ergibt sich eine homogene Lösung, die auf das Biomaterial aufgebracht wird, wonach anschließend das Lösungsmittel verdampft, so daß dann ein gelöstes homogenes Gemenge auf dem Biomaterial als Beschichtung vorliegt. Der Inhibitor ist ein direkt wirkender Thrombininhibitor, d. h. wirkt ohne Zwischenschaltung eines körpereigenen Cofaktors oder dgl.

Als weiteres homogen gelöstes Medikament kann noch ein Prostaglandin bzw. Prostacyclin vorliegen, wobei eine zusätzliche Einarbeitung von schnell wirkenden Antithrombogenen, wie Hirudin, möglich ist.

Als Arzneistoffträger dient bevorzugt ein Poly-D,L-Laktid, welches als R203 der Firma Boehringer, Ingelheim, käuflich ist, verwendet; als Antithrombin findet bevorzugt ein Amindinophenylalaninderivat gemäß den Ansprüchen 8 und 9 Verwendung, das von den Behring-Werken AG unter der Bezeichnung CRC220 vertrieben wird und näher in der EP-A1-0513543 beschrieben ist.

Mit der Vorgabe eines Beschichtungsmaterials gemäß der vorliegenden Erfindung wurde von dem Gedanken ausgegangen, daß Endothelzellen als innere Auskleidungen von Blutgefäßen Mechanismen besitzen, die ein Anhaften von Zellen und plasmatischen Proteinen verhindern. Hierbei verhindern insbesondere freigesetzte Substanzen wie Prostaglandine die Anlagerung von Blutplättchen; weiterhin werden an der Oberfläche Substanzen produziert, die einer Thrombinbildung entgegenwirken.

Im Rahmen der Versuche zur vorliegenden Erfindung hat sich nun gezeigt, daß sogenannte selbstreinigende Oberflächen, d. h. permanent biologisch abbaubare Materialien, in Kombination mit homogen verteilten Thrombin- bzw. Serinproteasen-Inhibitoren sowie gegebenenfalls Prostaglandinen oder Prostazyklinderivaten bzw. entsprechenden Analoga, die in gelöster Form in die Beschichtungsmaterialien eingebracht sind, eine endothelähnliche Wirkung besitzen. Hierdurch wird bei nur geringer systemischer Verfügbarkeit der eingearbeiteten gelösten Medikamente durch Kombination mit der selbstreinigenden Oberflächenbeschichtung die Anlagerung, die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und die Aggregation von Blutplättchen verhindert. Das Beschichtungsmaterial kann sozusagen als Langzeitdepot bezeichnet werden, wobei es Ziel ist, die Freigabe der Medikamente, insbesondere der Antithrombine möglichst gering zu halten, um nicht die bekannten Nachteile systemischer Dosierung zu erhalten.

Beim Einbringen von Implantaten oder Prothesen in den Blutkreislauf, die mit einer besonders hohen Gefahr der Aktivierung der Gerinnung verbunden sind, hat sich eine sogenannte 3er Kombination bestehend aus Thrombininhibitoren wie Hirudin und dem genannten CRC220 mit einem synthetischen Prostaglandinderivat

(Iloprost) bewährt. Hierbei dient das Hirudin als unmittelbar in der operativen Phase schnell verfügbarer Thrombininhibitor, durch den die Komplikation des operativen Eingriffs reduziert wird. Die weiterhin in dem Arzneistoffträger homogen verteilten Inhibitoren bewirken dann die notwendige Langzeitkompatibilität.

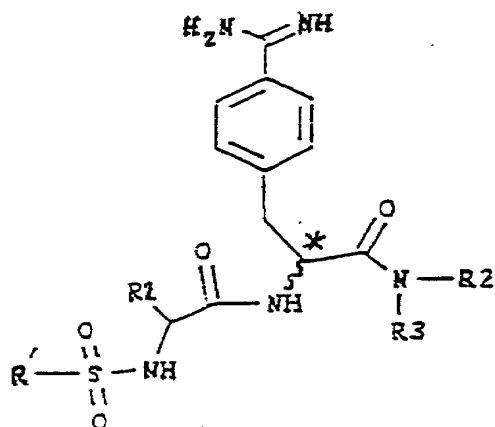
Zur Herstellung des Beschichtungsmaterials gemäß der Erfindung wird zunächst eine Grundlösung hergestellt aus einem Arzneistoffträger, vorzugsweise Poly-D,L-Laktid und einem Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform. Für die Lösung werden in einem Milliliter Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform, 50 bis 300 Milligramm, vorzugsweise 150 bis 160 Milligramm eines Arzneistoffträgers gelöst.

In dieser Grundlösung wird das erwähnte Antithrombin CRC220 gelöst, so daß sich in der Endmischung in bezug auf den Arzneistoffträger ein Gehalt zwischen 0,5 bis ca. 20 Gew.-% ergibt, bevorzugt bis 10 Gew.-%. Des weiteren wird noch das erwähnte Prostaglandinderivat Iloprost in einem Anteil zwischen 0,5 und 7 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-% gelöst und schließlich Hirudin in einem Anteil zwischen 2 und 10 Gew.-% der Gesamtlösung, vorzugsweise etwa 5 Gew.-% zugesetzt.

Nach Auftragen dieser Lösung auf Biomaterial verdunstet das Chloroform, so daß dann ein homogenes Gemenge aus Arzneistoffträger und zugesetzten Medikamenten als Beschichtung vorliegt.

Patentansprüche

1. Beschichtung für in den Blutstrom oder in das Gewebe des menschlichen Körpers einbringbares Biomaterial, wie Infusions-, Herz- oder Ballonkatheter, Elektroden für Herzschrittmacher und Defibrillatoren, Nahtmaterial, Oxygenatoren, Stützkonstruktionen für Gefäße (Stents) oder dergleichen, wobei durch diese Beschichtung insbesondere die Blutgerinnung an dem Biomaterial durch Anhaften von plasmatischen oder zellulären Bestandteilen verhindert wird und die Beschichtung einen blut- und gewebeverträglichen Arzneistoffträger aufweist, der in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird, in den wenigstens ein Medikament eingelagert ist und der nach Auftragen auf das Biomaterial und Verdampfen des Lösungsmittels im Körper permanent biologisch abgebaut wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß in dem Arzneistoffträger ein Inhibitor gegen Serinproteasen in homogen verteilter gelöster Form vorliegt, wobei dieser Inhibitor gemeinsam mit dem Arzneistoffträger in dem gleichen organischen Lösungsmittel lösbar ist, so daß sich nach Auftragen auf das Biomaterial und Verdampfen des Lösungsmittels eine homogene Beschichtung aus Arzneistoffträger und Inhibitor ergibt, die eine dem Endothel vergleichbare Funktion aufweist.
2. Beschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhibitor ein direkt wirkender Thrombininhibitor ist.
3. Beschichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombininhibitor die Kontaktaktivierung der Blutgerinnung unterbindet.
4. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzielung einer endothelähnlichen Wirkung des weiteren ein Prostaglandin bzw. Prostacyclin oder ein entsprechendes Derivat gemeinsam mit dem Arzneistoffträger und dem Inhibitor dem Lösungsmittel zugegeben wird und in gelöster Form in dem Arzneistoffträger enthalten ist.
5. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in den Arzneistoffträger zusätzlich ein rasch freigebbares Antithrombin, wie Hirudin, eingearbeitet ist.
6. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Arzneistoffträger ein Poly-D,L-Laktid verwendet wird.
7. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Komponenten der Beschichtung in Chloroform gelöst sind.
8. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung auf dem Biomaterial eine lackartige Haftschrift mit Schichtdicken kleiner als 100 Mikrometern, vorzugsweise kleiner als 50 Mikrometern bzw. 10 Mikrometern bildet.
9. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als lösliches Antithrombin eine Verbindung der folgenden Struktur verwendet wird:



worin

R' ein in der alpha- oder beta-Position gebundener Naphthalinring ist, der gegebenenfalls mit Alkylgruppen, die bis zu 3 C-Atome enthalten, und/oder Alkoxygruppen mit jeweils bis zu 3 C-Atomen, derivatisiert ist, oder ein in der alpha- oder beta-Position gebundener Tetralinring oder Indanring ist, der gegebenenfalls mit Alkylgruppen, die aus bis zu 3 C-Atomen bestehen, und/oder auch Alkoxygruppen mit jeweils bis zu 3 C-Atomen derivatisiert ist,

oder ein Phenylring ist, der gegebenenfalls mit Alkylgruppen, die bis zu 4 C-Atome enthalten, und/oder mit bis zu drei Gruppen der Struktur O—X, in der O Sauerstoff und X Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl oder tert.-Butyl ist, und/oder mit einer Gruppe der Struktur —COOY, in der Y Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, tert.-Butyl, 1-Butyl, i-Pentyl oder neo-Pentyl ist, derivatisiert ist,

oder ein Chromansystem ist, das vorzugsweise mit bis zu 5 Alkylgruppen, die bis zu 3 C-Atome enthalten, derivatisiert ist,

eine Gruppe der Struktur A—B ist, wobei A = $-(CH_2)_n-$ und $n = 1-4$ und B eine Säurefunktion ist, ausgewählt aus der Gruppe Carboxylfunktion, die gegebenenfalls verestert sein kann oder als Amid vorliegt, wobei die Ester einen Alkohol mit bis zu 17 C-Atomen enthalten, Sulfonsäurefunktion, eine Funktion einer Säure des Phosphors, eine Boronsäurefunktion und Tetrazolgruppe, oder R₁ eine Gruppe der Struktur A—B—C ist, wobei A obige Bedeutung hat, B Carbonyl oder Sulfonyl ist und die Gruppe C sich von einer N-gebundenen alpha, beta, gamma oder delta Aminosäure oder der Gruppe der N-glycosidisch verknüpften Uronsäuren ableitet, und

R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und Alkylgruppen mit bis zu 4 C-Atomen sind oder zusammen einen heterocyclischen Ring mit bis zu 8 Ringgliedern bilden, der mit einer Hydroxygruppe oder einer Hydroxyalkylgruppe mit bis zu 3 C-Atomen derivatisiert sein kann und diese Hydroxygruppe gegebenenfalls verestert vorliegt, wobei die entsprechenden Säuren Carbonsäuren sind, die bis zu 17 C-Atome enthalten, und in der das mit * gezeichnete C-Atom in der R oder S Struktur, vorzugsweise aber in der R-Struktur vorliegt (CRC220).

10. Beschichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß R' 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-, R₁ —CH₂—COOX mit X gleich Wasserstoff und R₂ und R₃ zusammen Piperidin sind.

11. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten der Beschichtung in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform, gelöst vorliegen, wobei die Anteile der einzelnen Komponenten pro Milliliter des Lösungsmittels folgende Werte betragen:

100 bis 300, vorzugsweise 150 bis 160 Milligramm Arzneistoffträger;

0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise bis 10 Gew.-% eines direkt wirkenden Antithrombins (CRC220);

0,3 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,5—1 Gew.-% eines Prostaglandinderivats oder eines entsprechenden Analogens;

0,5 bis 10% Hirudin.

12. Beschichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung bevorzugt 5 Gew.-% jeder einzelnen Substanz aufweist.